IMMUNGLOBULIN E BEI KINDERN MIT REZIDIVIERENDEN ERKRANKUNGEN DER ATEMWEGE

Hermann Josef Karpfinger

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546820_0069

Aus der Kinderpoliklinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Spiess

IMMUNGLOBULIN E BEI KINDERN MIT REZIDIVIERENDEN ERKRANKUNGEN DER ATEMWEGE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnmedizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hermann Josef Karpfinger
aus Ergoldsbach
1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Heinz Spiess

Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.3.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTS ERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
B. Material und Methoden	5
1. Auswahl der Patienten	5
2. Anamnese und Daten aus dem Krankenblatt	6
3. Quantitative Immunglobulinbestimmung	7
a) IgE-Radio-Immuno-Assay	7
b) Immunglobuline A, G und M	15
C. Ergebnisse	16
1. Familienanamnese	16
2. Eigenanamnese	16
3. Hauttest	16
4. Eosinophilie	16
5. Immunglobuline IgA, IgG, IgM	17
6. Immunglobulin E	17
D. Diskussion	30
E. Zusammenfassung	50
L i t e r a t u r	52

A. Einleitung

Die Immunglobuline stellen die humoralen spezifischen Abwehrkräfte des menschlichen Organismus dar. Sie unterteilen sich in die schon seit längerem bekannten IgA, IgG, IgM, IgD und in das noch nicht solange bekannte IgE.

Im Jahre 1966 veröffentlichte Ishizaka und Mitarbeiter erste Arbeiten über die Existenz einer neuen Klasse menschlicher Immunglobuline (1, 2).

Unabhängig von Ishizaka gelang es Johansson und Bennich ein atypisches Myelomprotein, sowie ein ihm entsprechendes Globulin aus normalem Serum zu isolieren (3,4).

Die Identität der beiden gefundenen Immunglobuline wurde 1968 auf einer Konferenz des internationalen Referenz-Zentrums für Immunglobuline der Weltgesundheitsorganisation in Lausanne bestätigt. Man einigte sich diesen neuen Vertreter der Immunglobuline mit IgE zu bezeichnen (5).

Schon bald konnte eine unmittelbare Korrelation

zwischen der neuen Immunglobulinklasse, dem IgE, und dem Krankheitsbild der Allergie hergestellt werden.

Von den vier heute bekannten immunologischen Reaktionstypen, nach Gell und Coombs (6), wird der Typ I auch als Allergie im engeren Sinn oder atopische Allergie bezeichnet (6, 7). Und eben für die atopische Allergie ist das IgE notwendig (8, 9). Dieses auch als Reagin bezeichnete Immunglobulin wird durch äußere Reize bei entsprechend belasteten Patienten in dem Maße gebildet, daß sie höhere IgE Werte im Serum haben als die Normalbevölkerung (10).

Bei den meisten Menschen mit atopischen Krankheiten, wie Asthma (11), Heufieber (12) und Ekzem (13), ist die Serumkonzentration von IgE signifikant erhöht, wie verschiedene Untersuchungen gezeigt haben. Obwohl Allergiker besser auf antigene Stimulation reagieren und höhere Spiegel von hautsensibilisierenden Antikörpern und Immunglobulin E haben, synthetisieren sogenannte normale Menschen diese Antikörper ebenfalls (10).

Einerseits leiden Atopiker besonders häufig an rezidivierenden Erkrankungen der Atemwege, andererseits aber ist die IgE-Konzentration bei rezidivierenden Atemwegserkrankungen normalerweise nicht erhöht (14).

Aus dieser Erkenntnis wäre die routinemäßige IgE-Bestimmung bei Kindern mit rezidivierenden Atemwegserkrankungen gerechtfertigt, wie sie von skandinavischen Autoren vorgeschlagen wird (15). Denn ihrer Ansicht nach hat eine IgE-Erhöhung bei Kindern einen hohen prognostischen Wert bei der Früherkennung einer noch nicht manifesten Allergie (15).

Da Patienten mit rezidivierenden Atemwegserkrankungen in der ärztlichen Praxis besonders häufig vorkommen, würde eine routinemäßige IgE-Serumspiegel-Bestimmung einen relativ großen finanziellen Aufwand bedeuten. Ziel dieser Arbeit soll es deshalb sein, zu untersuchen ob die routinemäßige IgE-Bestimmung aus Kosten-Nutzen Erwägungen rentabel ist.

Außerdem soll festgestellt werden ob ein Zusammenhang zwischen dem IgE-Anstieg und folgenden klinischen Werten und Angaben besteht:

- relativer Eosinophilen Zahl
- Hauttest
- Immunglobulin A, G, M - Spiegel
- positive atopische Eigenanamnese
- positive atopische Familienanamnese

Als weiterer Aspekt soll der Frage nachgegangen werden, ob das Gesamt-IgE, das im Blut frei zirkuliert, ähnlich

wie die Immunglobuline A, G und M, die bei Infekten verschiedenster Natur unspezisch ansteigen, ebenfalls unspezifisch ansteigt oder nur spezifische IgE-Antikörper gegen bestimmte Allergene gebildet werden, ohne daß der IgE-Gesamt-Spiegel ansteigt.

B. Material und Methoden

1. Auswahl der Patienten

Es wurden Kinder aus der Kinderpoliklinik München und dem Kinderkrankenhaus Gaißach im Alter von 2 Monaten bis 15 Jahre untersucht. Die Kinder aus der Kinderpoliklinik hatten mindestens pro Jahr 3 mal Infekte der oberen Luftwege und waren in ärztlicher Behandlung. Die Kinder aus dem Kinderkrankenhaus Gaißach waren wegen rezidivierender Erkrankungen der oberen Luftwege dort zur Kur. Die Probanden wurden aus dem Zeitraum August 75 bis Juli 77 ausgesucht. Die Auswahl richtete sich nach den Diagnosen, die von den behandelnden Ärzten für die Kinder gestellt worden waren:

- rezidivierende Erkrankungen der oberen Luftwege (Schnupfen, Husten, Fieber)
- rezidivierende Bronchitis mit Obstruktion (spastische Bronchitis oder asthmoide Bronchitis)
- Pseudocroup
- Sinusitiden
- Asthma bronchiale
- Otitis media
- Allergische Rhinitis (Heuschnupfen)

Als manifeste Allergie wurden folgende Krankheitsbilder definiert:

- Asthma bronchiale
- Neurodermitis, Ekzem
- Allergische Rhinitis
- Allergische Konjunktivitis
- Allergische Urtikaria

Von den ursprünglich 277 in Frage kommenden Kindern schieden bei der Vorauswahl 61 aus; da für sie entweder keine ausreichenden Daten und Anamnesen oder aber keine genügend großen Blutproben zur Verfügung standen. Es blieben also für die Untersuchung noch 216 Kinder übrig; davon waren 136 Buben und 80 Mädchen.

2. Anamnese und Daten aus dem Krankenblatt

a) Familienanamnese

Als positive Familienanamnese gält eine allergische Diathese in der Verwandtschaft ersten oder zweiten Grades mit eindeutigen ausgeprägten Manifestationen.

b) Zahl der eosinophilen Granulocyten (Eos)

Die Eos wurden jeweils nur einmal bestimmt; der Verlauf bzw. der Schweregrad der Krankheit sowie der Heilungsprozeß wurde nicht berücksichtigt. Über 4 rel.% wurden als Erhöhung betrachtet. Gesamtleukozyten waren nicht immer vom gleichen Tag bekannt, weshalb die absolute Zahl der Eos je mm^3 ($\gtrless 800$) nicht angegeben werden kann.

c) Hauttest

Der Hauttest wurde intracutan im sogenannten Pricktest mit Gruppenextrakten und bei genauen anamnestischen Angaben mit Einzelextrakten in Gaißach oder in der Kinderpoliklinik durchgeführt.

3. Quantitative Immunglobulinbestimmung

a) IgE-Radio-Immuno-Assay

Bei allen 216 Kindern wurde das Immunglobulin E bestimmt. Die Blutproben wurden nicht zum Zeitpunkt einer manifesten Allergie genommen, sondern anläßlich einer Untersuchung oder Behandlung. Das Serum wurde tiefgefroren um für spätere Untersuchungen zur Verfügung zu stehen.

Da die normalen und niedrigen IgE-Werte im Bereich von ng/ml liegen, muß mit hochempfindlichen Verfahrenstechniken gearbeitet werden, um die I E-Bestimmung quantitativ genau durchführen zu können. Es bietet sich die Bestimmung mit dem Radio-Immuno-Assay(Phadebas^{R} IgE-Test) an.

Dieser Test beruht auf der Fähigkeit eines Antikörpers, sein mit radioaktiven Isotopen markiertes Antigen (hier IgE) zu binden und auf der kompetitiven Hemmung dieser Reaktion durch nicht markiertes

Antigen (IgE des Probanden). Die vom Antikörper gebundenen Antigene werden von ungebundenen Antigenen (=IgE) abgetrennt und die Radioaktivität in einer oder in beiden Fraktionen gemessen. Zur Trennung genügt einfaches Zentrifugieren, wenn Antikörper benutzt werden, die an eine feste Phase gebunden sind. Diese Testart wird als Radioimmunosorbent-Verfahren bezeichnet; sie liegt dem Phadebas IgE-Test zugrunde.

Als feste Phase werden beim Phadebas-Test Sephadex^{R} - Partikel verwendet, an die Moleküle des Anti-IgE-Antikörpers kovalent gebunden sind. Die Menge an IgE in einer unbekannten Probe ergibt sich aus dem Ausmaß, mit dem sie die Bindung von markiertem IgE an das trägergebundene Anti-IgE blockiert, verglichen mit der Blockierung, die durch eine Serie von Standard-IgE-Lösungen bewirkt wird (Abb.1).

Im Testgang wird die Probe mit einer bestimmten Menge jodiertem IgE (IgE .^{125}J) und mit der Immunosorbent-Suspension gemischt, die an Sephadex gekoppelte IgE-Antikörper enthält (Sephadex-Anti-IgE-Komplex). Während der Inkubation (12-18 Stunden auf einem Rüttler) konkurrieren markiertes IgE und IgE der Probe um die Bindungsstellen am Immunosorbent.

Anschließend wird das gebundene vom freien IgE

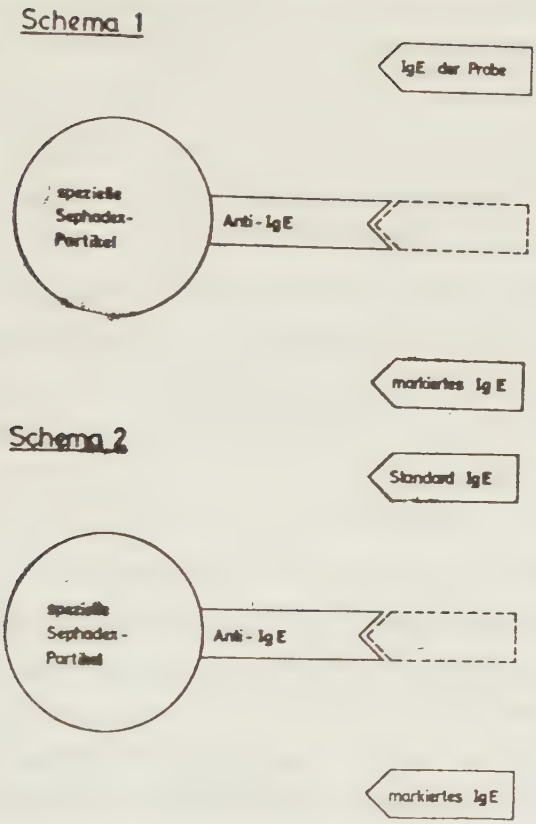


Abb.1: Prinzip des Phadebas IgE-Test:
An Sephadex^{R}-Partikel als fest Phase sind Moleküle des Anti-IgE-Antikörpers (Anti-IgE) kovalent gebunden. Die Menge an IgE in einer unbekannten Probe ergibt sich aus dem Ausmaß, mit dem sie die Bindung von markiertem IgE an das trägergebundene Anti-IgE blockiert (Schema 1), verglichen mit der Blockierung, die durch eine Serie von Standard-IgE Lösungen bewirkt wird (Schema 2).

durch einfaches Zentrifugieren (2000 x g) getrennt und der Überstand mit dem freien, nicht gebundenen IgE bis auf eine Höhe von 5 mm über dem Boden abgesaugt, daß keine Partikel aus dem Niederschlag mitgerissen werden.

Nach dreimaligem Waschen mit 0,9%iger Kochsalzlösung wird die Radioaktivität des Niederschlags mit einem Gammazähler gemessen.

Um ein relativ sicheres Meßergebnis zu erhalten, werden jeweils Doppelbestimmungen der Proben durchgeführt. Außerdem läuft ein Referenzserum mit bekannter IgE-Konzentration mit, um die Genauigkeit des Tests zu kontrollieren, die durch andere Serumbestandteile gestört werden könnte.

Die Serumproben müssen vor dem Test mit Puffer auf das 10-fache verdünnt werden. Wenn niedrige Werte, wie z.B. bei Säuglingen, zu erwarten sind, werden die Seren auf das 5-fache verdünnt; denn durch geringere Verdünnung nimmt die Meßgenauigkeit im niedrigen Bereich zu, während bei stärkerer Verdünnung die Genauigkeit im höheren Bereich zunimmt (16).

Bei verschiedenen Methoden zur IgE-Bestimmung konnte festgestellt werden, daß besonders im Bereich niedriger Konzentrationen Abweichungen zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Methoden

auftraten. Sie erscheinen nicht, wenn für den Ansatz von Standard - und Eichverdünnungen IgE-freies Serum benutzt wird. Diese Abweichungen sind auf den störenden Einfluß eines bei einigen solid-phase-Techniken auftretenden Serumfaktors zurückzuführen.

Da sich IgE-freies Serum nur sehr schwer herstellen läßt, wurde die Relation zwischen Leerwertproben aus Puffer und solchen aus IgE-freiem Serum untersucht. Es zeigte sich, daß der Quotient konstant ist und den Wert 0,96 besitzt. Bei Verdünnungen um das 5-fache ist als Korrekturfaktor 0,91 ermittelt worden (16).

Die Testreihe hatte die Lotnummer 4289.

Nachdem die Zählraten der Proben mittels Gammazähler bestimmt worden waren, wurde die Zählrate jeder Eichlösung in Prozent auf die mittlere Zählrate der Leerwert-Probe bezogen. Zur Aufstellung einer Eichkurve wurden dann die für die Eichlösungen errechneten Prozentwerte gegen den Logarithmus der IgE-Konzentration auf ein lin-log-Papier aufgetragen (Abb.2). Die mittlere Zählrate der Leerwert-Probe wird jeweils mit dem Korrekturfaktor für den Serumeffekt (0,96 bzw. 0,91) multipliziert. Die IgE-Konzentration jeder Probe läßt sich dann

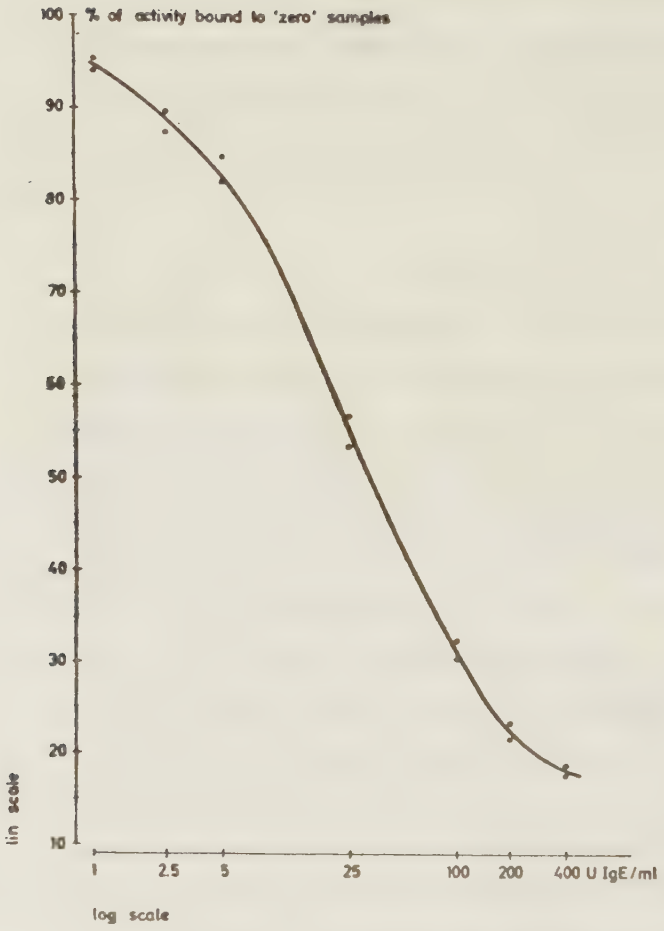


Abb.2: Eichkurve: Zur Herstellung der Eichkurve werden aus einer IgE-Standard Lösung durch Verdünnen mit Puffer Eichlösungen hergestellt, die den Bereich von 1-400 U/ml überdecken. Die Eichkurve ergibt sich dann als graphische Darstellung der Zählrate jeder Eichlösung in Prozent auf die mittlere Zählrate der Leerwert-Probe bezogen, gegen den Logarithmus der IgE-Konzentration.

direkt aus der Eichkurve ablesen. Das abgelesene Ergebnis muß entsprechend der Verdünnung, noch mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert werden.

Als Referenzwerte für die so ermittelten IgE-Konzentrationen in den Blutproben sind Normalwerte notwendig (Abb.3).

Johansson und Zetterström (1975, 16) liegen mit ihren Normalwerten sowohl im niedrigen Altersbereich (1-7 Jahre) als auch im höheren Altersbereich (7-14 Jahre) zwischen den Werten wie sie von Urbaneck (1977, 17) sowie Kjellmann und Johansson (1976, 18) ermittelt wurden. Im niedrigen Altersbereich sind die Werte von Urbaneck am höchsten, die von Kjellmann am niedrigsten. Kjellmann hat am nachhaltigsten aus seinen Probanden die Allergiker durch Nachkontrollen eliminiert. Im oberen Altersbereich fand Kjellmann höhere Normalwerte als Urbaneck. Aufgrund der Mittelwertstellung der Referenzwerte von Johansson und Zetterström scheinen sie am geeignetsten um sie als Grundlage zu verwenden, da hier der gleiche Test, jedoch ohne Korrekturfaktor verwendet wurde.

Kjellman und Urbaneck verwendeten für ihre Normalwertbestimmung den Prist-Test, bei dem Papier

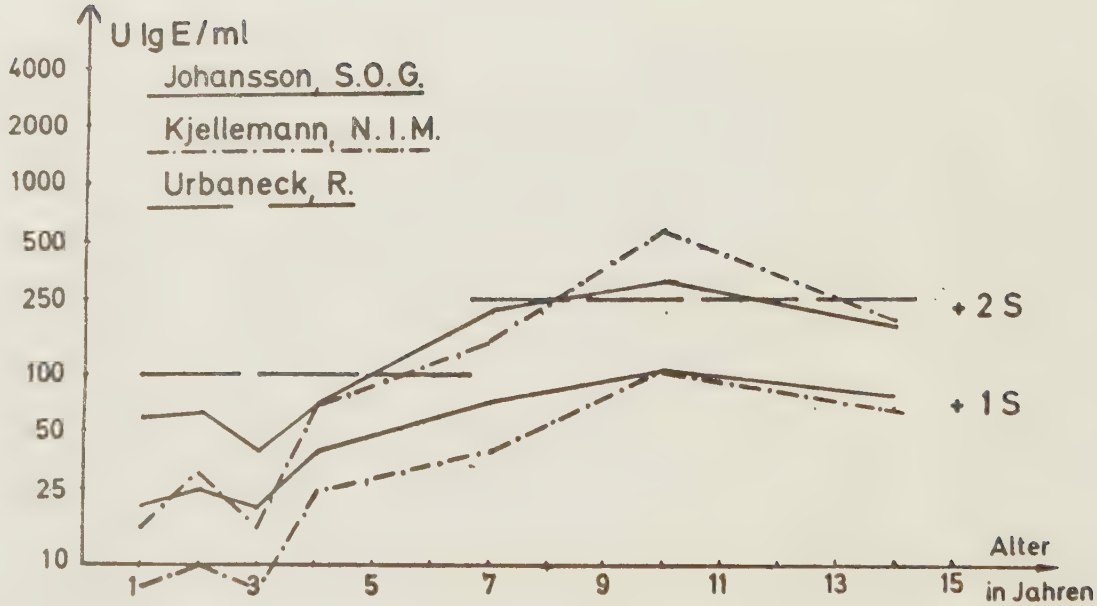


Abb.3: Graphische Darstellung der oberen Normgrenzen (+2s und +1s Bereich) für Serum IgE Konzentrationen bei Kindern gegen das Alter der Kinder nach

S.O.G. Johansson ————————
N.J.M. Kjellmann — • — • — •
R. Urbaneck ——— ———

als feste Phase fungiert statt Dextranpartikel. Aufgrund der geringen Abweichung des eigenen Tests um weniger als 10% vom Referenzserum, das als Genauigkeitskontrolle mitgetestet wurde, dürften die beiden verschiedenen IgE-Bestimmungsmethoden äquivalent sein. Ein Korrekturfaktor, der besonders bei niedrigen Spiegeln höher ist, führte zur Angleichung der Titer an den "PRIST" (Paper Radio Immuno Sorbent Test) der gleichen Herstellerfirma, sowie des Referenzserums.

In den Abbildungen (4,5,6 s.S. 19-21) werden die Patienten in Abhängigkeit von ihrer Immunglobulin E-Konzentration und ihrem Alter dargestellt. Als Grenze für erhöhte IgE-Konzentrationen wird dabei eine +2s Grenze nach Johansson festgelegt. Alle Werte über dieser Linie gelten als signifikant erhöht.

b) Immunglobuline A, G und M

Die Immunglobuline A, G und M wurden mit Tri-Partigen^{R} Immundiffusionsplatten bestimmt (19). Die Normalwerte wurden aus dem "Nelson Textbook of Pediatric" genommen (47), wobei Konzentrationen über +1s als erhöht galten.

C. Ergebnisse

1. Familienanamnese

216 Probanden: 69 positive Familienanamnesen (31,9%)
(44 Buben und 25 Mädchen)
147 negative Familienanamnesen (68,1%)

2. Eigenanamnese

135 Nicht-Atopiker (62,5%)
81 Atopiker (37,5%), davon 35 (43%) familär belastet.

3. Hauttest

Bei 76 Patienten (von 216) durchgeführt, da eine Allergie vermutet wurde oder abzuklären war.

39 Hauttests positiv (51%)
37 Hauttests negativ (49%)

4. Eosinophilie

Die Zahl der eosinophilen Granulocyten zeigt eine große Streubreite. Die Zahl bewegte sich zwischen 0% und 23%. Bei 182 Patienten von 216 wurde die Zahl der eosinophilen Granulocyten bestimmt. Bei 34 Patienten wurde kein weißes Differentialblutbild erstellt.

65 Patienten (35,7%) Eo>4%
117 Patienten (64,3%) Eo<4%

Von den 65 Patienten mit Eo>4% hatten 32 (49,2 %) gleichzeitig eine positive Eigenanamnese, während 33 Patienten (50,8%) eine Eo-Zahl >4% hatten und keine manifesten Allergiker waren.

Bei 21 von 39 positiven Hauttestungen (53,8%) war die Eo-Zahl erhöht.

Bei 11 von 37 Hauttestungen (29,7%) die negativ verliefen, war die Zahl der eosinophilen Granulocyten jedoch ebenfalls erhöht.

5. Die Immunglobuline IgA, IgG, IgM

Bei allen Patienten wurden die Immunglobuline A, G und M bestimmt.

IgA: bei 2 Kindern erhöht (> +1s)
bei 3 Kindern erniedrigt (< +1s)

IgG: bei 29 Kindern erhöht (> +1s)
bei 17 Kindern erniedrigt (< +1s)

IgM: bei 26 Kindern erhöht (> +1s)
bei 9 Kindern erniedrigt (< +1s)

Ein völliges Fehlen eines Immunglobulins konnte nicht festgestellt werden.

6. Immunglobulin E

Von den insgesamt 216 getesteten Blutproben hatten 142 einen erhöhten Immunglobulin E Gehalt. 90 Proben lagen oberhalb der +2s Grenze; 52 Proben lagen zwi-

schen der +1s und +2s Grenze. 41 Kinder hatten eine IgE-Konzentration, die im Normalbereich liegt. In 33 Fällen lag die Konzentration an IgE unterhalb der feststellbaren Grenze von 5 U/ml bzw 10 U/ml (je nach Verdünnung) (Abb. 4, 5, 6).

Das völlige Fehlen von Immunglobulin E konnte jedoch in keinem der Fälle festgestellt werden. Die Schwankungsbreite der Immunglobulin E-Konzentration lag zwischen 5 U/ml und maximal 4000 U/ml.

Aus den vorhandenen Krankenblättern wurden 81 Allergiker ermittelt. Davon hatten 34 (das sind 42%) eine IgE-Erhöhung über +2s zu verzeichnen. Das heißt, daß 47 (58%) der Kinder zwar klinisch Allergiker sind, bei ihnen jedoch der IgE-Spiegel unterhalb der oberen Normgrenze liegt und somit nicht erhöht ist.

Bei 27 Kindern war eine IgE-Erhöhung mit einer positiven Familienanamnese gekoppelt, während bei nur 16 Patienten eine IgE-Erhöhung sowohl mit einer manifesten Allergie, als auch mit einer familären Belastung auftraten. D.h., daß 11 Kinder einerseits einen erhöhten IgE-Gehalt des Blutes hatten, eine familäre Häufung der Allergie vorkam, aber andererseits keine "tatsächliche" Allergie auftrat.

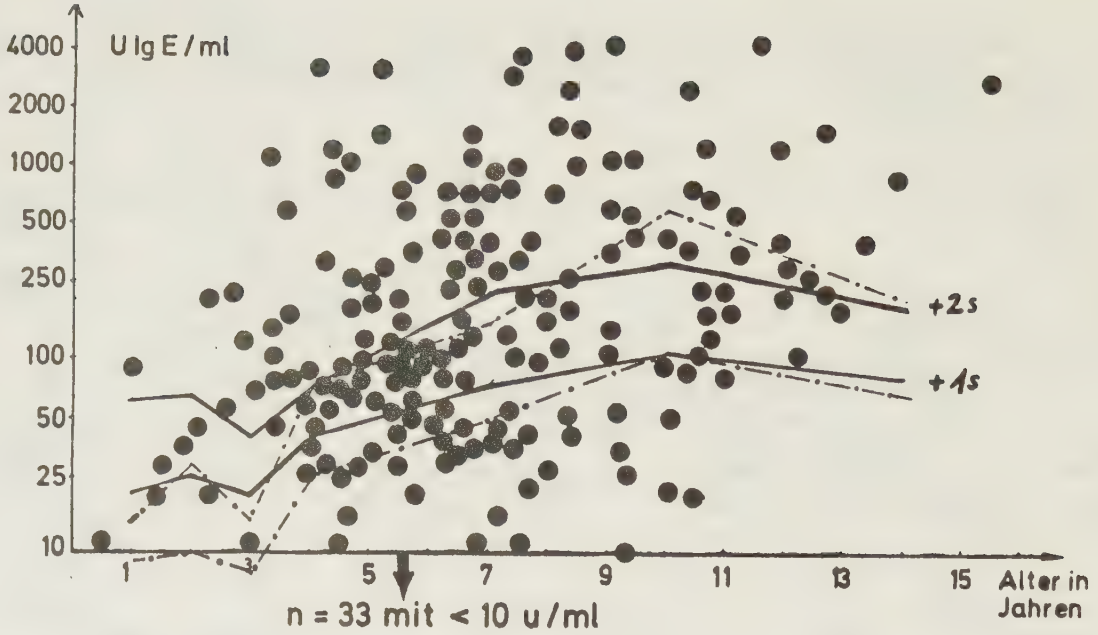


Abb.4: Serum IgE-Spiegel aller 216 Probanden (ausgenommen 33 Probanden mit Serum IgE-Konzentration ‹ 10 U/ml) in Abhängigkeit vom Alter der Probanden unter Berücksichtigung der oberen Normgrenzen (+2s und +1s Bereich) für Serum IgE-Konzentrationen bei Kindern nach S.O.G. Johansson (————) und N.I.M. Kjellmann (— • —•)

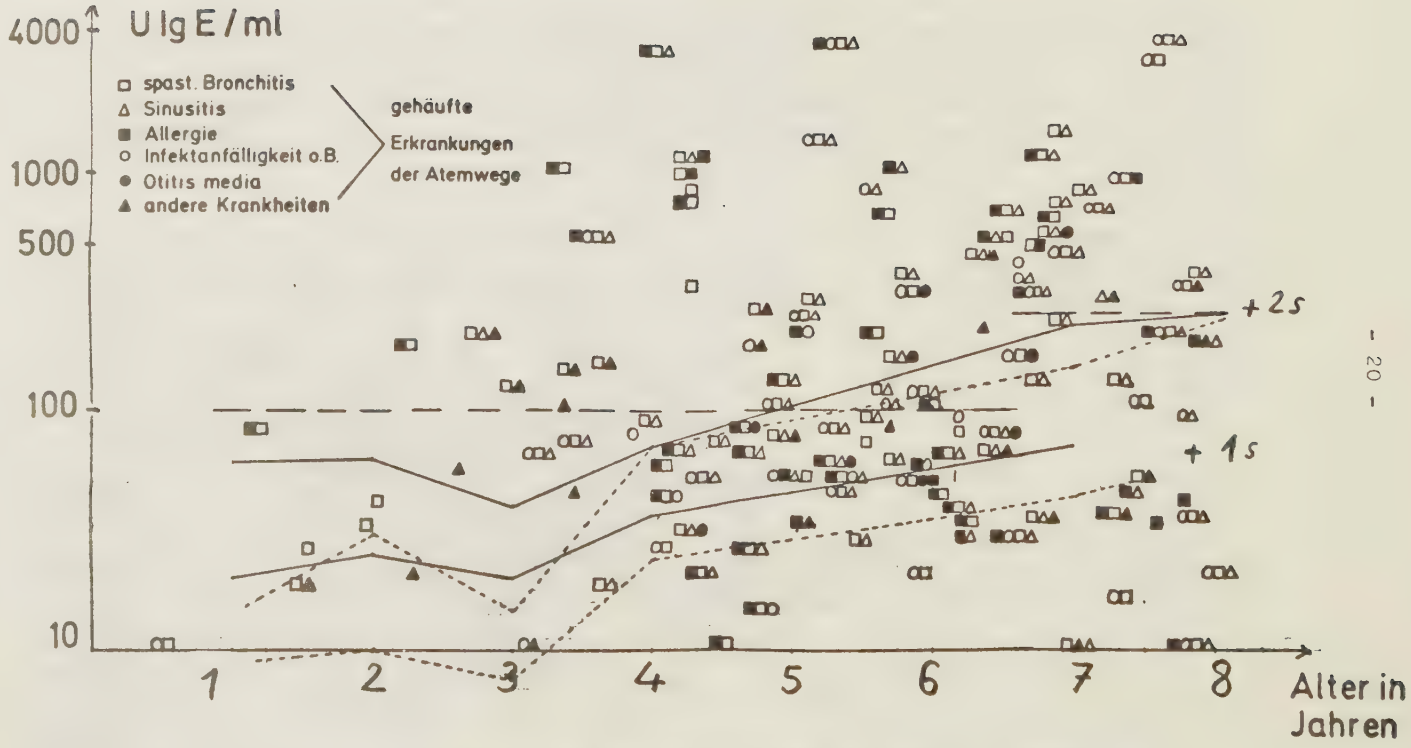


Abb. 5 : Graphische Darstellung der Serum-IgE-Spiegel (U IgE/ml) in Abhängigkeit des Alters unter Berücksichtigung der Diagnosen und der oberen Normgrenzen nach S.O.G. Johansson ————————, N.J.M. Kjellmann —•—•, R. Urbaneck ——— ———.

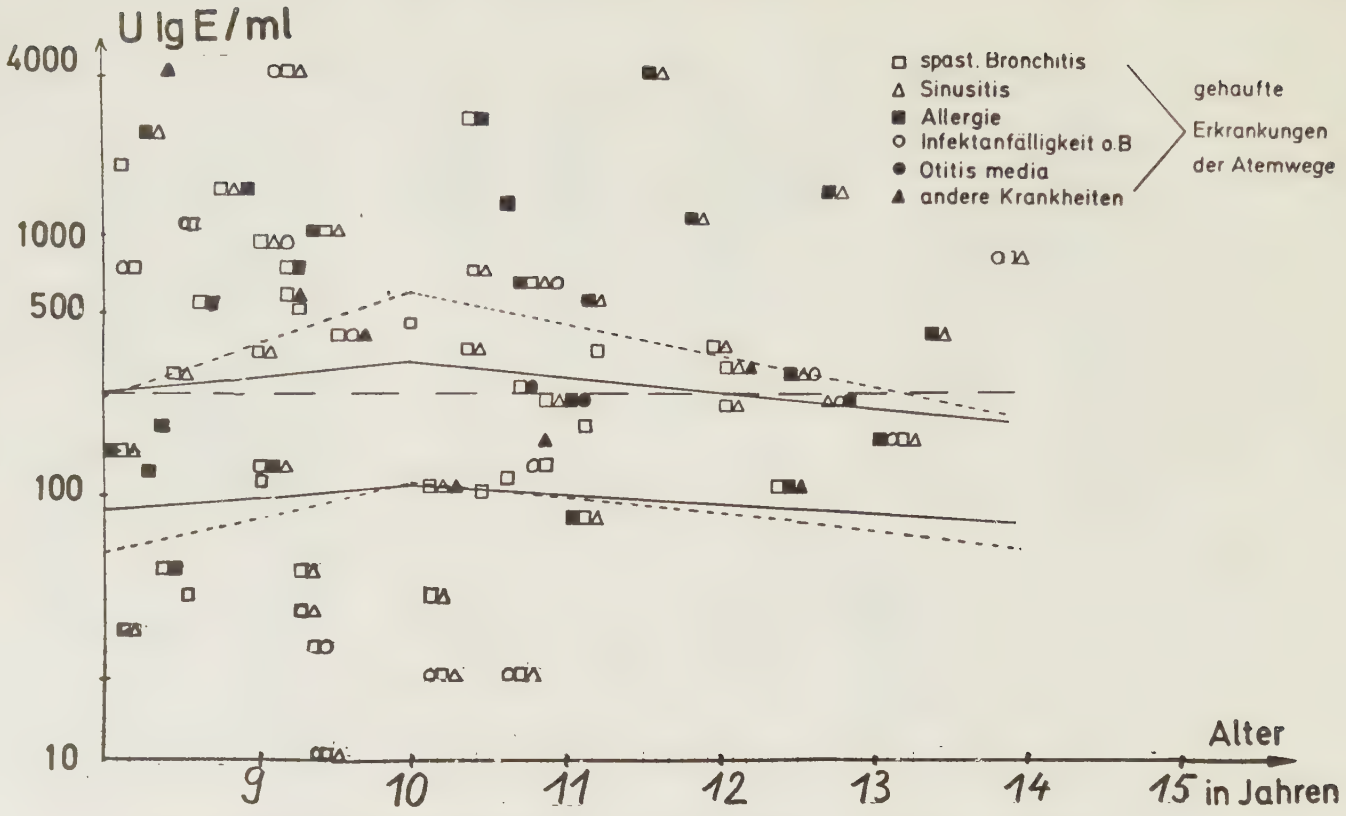


Abb. 6 : Graphische Darstellung der Serum-IgE-Spiegel (U IgE/ml) in Abhängigkeit des Alters unter Berücksichtigung der Diagnosen und der oberen Normgrenzen nach S.O.G. Johansson ————————, N.J.M. Kjellmann —•—•—, R. Urbaneck ——— ——— .

51,3% der positiven Hauttests (20 von 39) sind mit einer IgE-Erhöhung (>+2s) kombiniert.

Ebenso haben 44,6% (29) der Kinder mit erhöhter eosinophiler Granulocytenzahl einen erhöhten IgE-Spiegel.

Bei 48,9% (44) der 90 Kindern mit einem Immunglobulin E Gehalt über der +2s Grenze waren die restlichen Angaben (Eigenanamnese, Familienanamnese und Hauttest) negativ.

Bezieht man die Zahl der eosinophilen Granulocyten noch in die Betrachtung mit ein, so fallen von den 44 Kindern 25% weg. So bleiben schließlich 33 Kinder übrig, bei denen der Hauttest negativ war, die eine Eozahl unter 4% hatten, bei denen keine Allergie bekannt war und die durch ihre Familienanamnese nicht vorbelastet waren.

- Zusammenhang zwischen IgE und den übrigen Immunglobulinen (Abb.7).

--IgE und IgA

Von 90 Kindern mit erhöhtem IgE (>+2s) hatte 1 Kind einen erhöhten und 1 Kind einen erniedrigten IgA-Spiegel. Die erwartete Korrelation von IgA Mangel und Atopie mit IgE bestätigte sich bei diesem Kollektiv nicht (20). Insgesamt hatten 2 Kinder einen erhöhten IgA-Spiegel bzw. 3 einen IgA-Spiegel unter der Norm.

IMMUNGLOBULINE bei 216 Kindern mit gehäuften Atemwegerkrankungen	A	G
	vermindert	
Ig.-E über + 2 S n = 90	1	6
Ig-E unter + 2 S n = 126	2	11
	vermehrt	
Ig-E über + 2 S n = 90	1	16
Ig-E unter + 2 S n = 126	1	13

Abb.7: Zusammenhang zwischen gleichzeitiger IGe-Erhöhung über +2s (n=90 Probanden) bzw. IgE-Erhöhung unter +2s (n=126 Probanden) und IgA (A) bzw. IgG (G) Verminderung bzw. Vermehrung.

--IgE und IgG

Von den insgesamt 46 gegenüber dem Normalbereich veränderten IgG-Spiegeln lagen 16 über der Norm und 6 unterhalb bei gleichzeitiger IgE-Erhöhung.

--IgE und IgM

8 Kinder mit erhöhtem IgM-Spiegel (von26) und 1 Kind (von9) mit einem erniedrigten IgM-Spiegel hatten gleichzeitig eine IgE-Erhöhung zu verzeichnen.

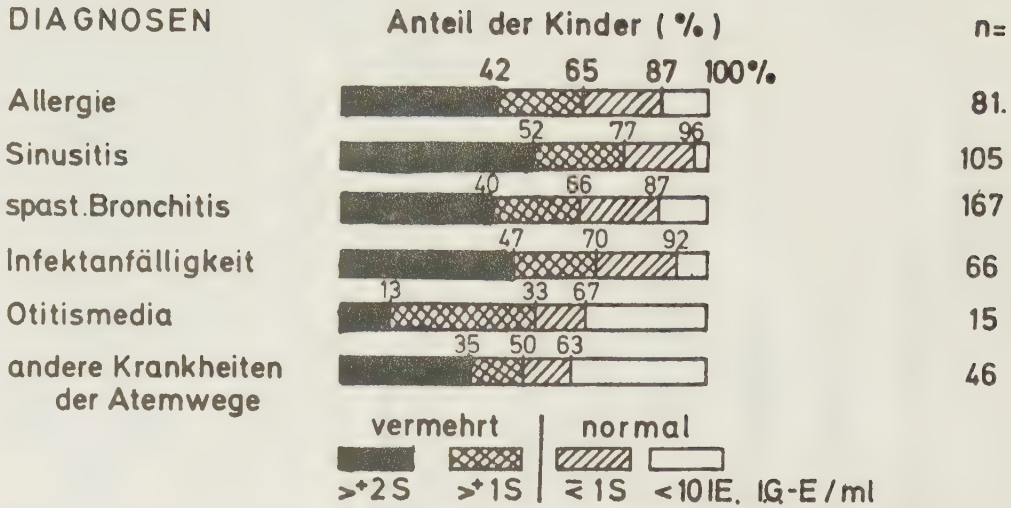
--Zusammenhang IgE und Diagnosen (Abb. 8).

Die verschiedenen Krankheiten kommen in folgender Häufigkeit vor:

Spastische Bronchitis trat am häufigsten auf; 167 Patienten (77%).

Entzündungen der Nasennebenhöhlen oder / und der Stirnhöhlen war bei 105 Patienten als Diagnose zu ermitteln (48,6%).

Bei 81 Kindern war eine allergische Diathese festzustellen (37,5%). Dabei waren entweder allergisch bedingtes Asthma bronchiale (32x),Ekzem (28x),Heuschnupfen (10x),Urtikaria (5x)und allergische Konjunktivitis (6x)der Grund dafür. Asthma bronchiale und Ekzem gleichzeitig kamen 12 mal vor (Abb.9).



Ig-E Bereiche bei verschiedenen Diagnosen von 216 Kindern mit gehäuften Atemwegerkrankungen.

Abb.8: Vorkommen verschieden hoher IgE Spiegel in Prozent bei verschiedenen Diagnosen (Allergie, Sinusitis, spastische Bronchitis, Infektanfälligkeit, Otitis media, andere Krankheiten der Atemwege) bei jeweils n Probanden (n ≙ jeweils 100%).

MANIFESTE ALLERGIE	
32 ×	Asthma bronchiale
28 ×	Neurodermitis
10 ×	Allerg. Rhinitis
6 ×	„ Konjunktivitis
5 ×	„ Urtikaria

Abb. 9: Aufteilung der manifesten Allergie und Häufigkeit des Vorkommens.

Nahezu ebenso häufig wurden rezidivierende Erkrankungen (Infekte) der oberen Luftwege, nämlich 66 mal (29,6%), als Diagnose angegeben (ohne Bronchospastik und ohne Pseudocroup).

46 Kinder (20,4%) hatten überdies andere Erkrankungen, wie Tbc, Cerebralschäden, Nervosität, Pneumonie, Kugelzellanämie und Verhaltensstörungen.

15 Kinder (6%) hatten Otitis media zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Insgesamt konnten somit 480 verschiedene Diagnosen gestellt werden. Da jedoch nur 216 Kinder der Untersuchung zugrunde lagen, treffen auf jeweils 1 Kind im Durchschnitt mehrere Diagnosen, nämlich 2,22. Es ergaben sich verschiedene Krankheitsbilder die sich zu bestimmten Kombinationen mehr oder weniger häufig gruppierten. Am häufigsten trat jedoch die spastische Bronchitis als alleiniges Krankheitssymptom auf. Sie konnte bei 27 Patienten ermittelt werden. An nächster Stelle kam das kombinierte Krankheitsbild spastische Bronchitis mit Sinusitis maxillaris (26mal). An dritthäufigster Stelle, nämlich 23 mal, wurde der Komplex spastische Bronchitis, Sinusitis und

rezidivierende Infekte der oberen Luftwege ermittelt. Erst an vierter Stelle trat die Atopie in Verbindung mit spastischer Bronchitis in Erscheinung (19 mal).

Es folgten: Andere Erkrankungen (16 mal)
Spastische Bronchitis, Atopie und Sinusitiden (16 mal)
Spastische Bronchitis, rez. Infekte der oberen Luftwege (10 mal)
Atopie, Sinusitiden (9 mal)
rezid. Pseudocroup (0 mal)

Kombination spastische Bronchitis und Allergie mit oder ohne eines der anderen Symptome : 60 mal. D.h. von 167 Kindern mit spastischer Bronchitis hatten 36% eine Allergie.

Die weiteren Diagnosekombinationen verteilen sich auf die übrigen Kinder. Die Breite der Diagnosenzahlen liegt zwischen nur einer Krankheit und vier verschiedenen Krankheiten, die jedoch häufig einem Symptomkomplex zugehörig sind.

Im Zusammenhang mit dem Immunglobulin E interessiert natürlich ob und inwieweit sich die Diagnosen der Kinder mit normalen IgE-Werten von den Diagnosen der Kinder mit erhöhtem IgE unterscheiden (Abb. 8).

Im +2s-Bereich der IgE Erhöhung unterscheidet sich die Reihenfolge der Diagnosehäufigkeit nicht von der Häufigkeitsverteilung bei allen Probanden. Es liegt also auch die Reihenfolge vor:

- spastische Bronchitis
- Sinusitiden
- Atopie
- rezidivierende Infekte der oberen Luftwege ohne die 3 oben genannten
- andere Krankheiten
- Otitis media

Ebenso ist die statistische Verteilung und die Häufigkeit der verschiedenen Krankheitskombinationen im +2s-Bereich der IgE-Erhöhung im wesentlichen ohne größere Unterschiede im Verhältnis zum gesamten Patientengut.

Im Bereich niedriger IgE-Konzentrationen, d.h. im +1s-Bereich bzw. im Normalbereich ist ebenfalls obige Reihenfolge zu erkennen.

D. Diskussion

Die Untersuchung ergab, daß von den insgesamt 216 Patienten 31,9% (69) Verwandte mit einer allergischen Diathese haben (Abb.10). Von diesen 69 Kindern hatten 50,7% (35) bereits eine manifeste Allergie.

Dieses Ergebnis ist ganz im Einklang mit Edford-Lubs (21) zu sehen, der feststellt, daß Kinder, die Verwandte mit atopischer Allergie haben, prädisponiert sind eine atopische Krankheit zu entwickeln, ganz besonders während der frühen Kindheit. D.h. aber auch, daß die Wahrscheinlichkeit sehr groß ist, daß von den 34 Kindern mit atopischen Eltern bzw. Verwandten, die noch keine manifeste Allergie bzw. Atopie zeigen, eine solche im Laufe ihrer Kindheit sich noch entwickeln kann.

Auch Kjellmann (18) hat in seiner Untersuchung festgestellt, daß von seinem Patientenmaterial 11,5% atopische Symptome während einer Zeitspanne von 18 Monaten entwickelt haben.

Bei 81 der untersuchten Kinder konnte eindeutig festgestellt werden, daß es sich um Atopiker handelt. Betrachtet man diese 81 Kinder im Zusammenhang mit den 69 Kindern, die eine familäre Belastung aufweisen, so kann man erkennen, daß 35 der familär belasteten Kinder Atopiker sind (43%) (Abb.11).

Ein direkter Zusammenhang zwischen Familiengeschichte und eigener manifester Allergie ist also offensichtlich.

Häufigkeit in %

	Positive Familienan. f.Allergie	manifeste Allergie	IG - E erhöht >2 S	Eosinophile > 4 rel.%
Rezidivierende Atemwegerkr. n = 216	31,9	37,5	41,7	35,7
Normalpopu - lation	≤ 30	≤ 15	2,5	2,5

Abb.10 Tabellarische Gegenüberstellung verschiedener Parameter in Prozent (Positive Familienanamnese für Allergie, manifeste Allergie, über +2s erhöhte IgE-Serumkonzentration, Eosinophilie >4 rel %) bei 216 Kindern mit rezidivierenden Atemwegserkrankungen und der Normalbevölkerung.

MERKMALE bei 216 Kindern mit gehäuften Atemwegerkrankungen

	IG-E > 2S	Eo.> 4 %	F.A.⊕	H.T.⊕
Allergie n = 81	42 %	40 %	43 %	51 %
keine Allergie n = 135	41,5 %	32,7 %	25 %	-

Immunglobulin E über + 2 S (IG-E > 2 S)
Eosinophilen über 4 rel. Prozent (Eo. > 4 %)
posit. Familienanamnese f. Allergie (F.A.⊕)
positiver Hauttest (H.T.⊕)

Abb.11: Tabellarische Gegenüberstellung verschiedenr Parameter in Prozent (Immunglobulin E über +2s, Eosinophilie über 4 rel. Prozent, positv. Familienanamnese f. Allergie, positiver Hauttest) bei manifesten Allergikern (n=81) und bei Probanden bei denen keine manifeste Allergie nachzuweisen war (n=135).

Allerdings liegt dieses Ergebnis, daß 43% von 81 Atopikern familär belastet sind, etwas niedriger als die Resultate anderer Autoren.

Orgel (22) hat 1975 gefunden, daß etwa 2/3 seiner untersuchten Kinder mit atopischen Krankheiten Verwandte ersten Grades mit atopischen Symptomen in der Gegenwart oder in der Vergangenheit hatten.

Koivikko (23) untersuchte Kinder mit atopischem Asthma. Er fand, daß 84% der untersuchten Kinder atopische Verwandte hatten und sogar 68% atopische Verwandte ersten Grades.

Ein Unterschied zwischen Buben und Mädchen lag nicht vor. Die familäre Belastung verteilte sich auf beide Geschlechter in gleicher Häufigkeit. Auch bei den positiven Eigenanamnesen waren keine auffälligen Abweichungen zwischen Buben und Mädchen zu erkennen. Dieses Ergebnis hat sich auch bei Kjellmann (18) ergeben.

Der Hauttest ist ein wichtiges Hilfsmittel zur Ermittlung und Untermauerung der Diagnose Allergie bzw. Atopie und zur Ermittlung des Allergens. Allerdings wurde bei der untersuchten Population von 216 Kindern lediglich bei 76 Kindern aufgrund von Eigenanamnese oder Familienanamnese der Prick-Test durchgeführt. Bei 39 Kindern (51%) verlief er positiv (Abb.11).

Kjellmann konnte in einer ähnlichen Studie, in der er eine Population von Kindern mit Adenoiden und rezidivierender Otitis media untersuchte, bei 53,7% einen positiven Hauttest nachweisen (24). Die Hautteste werden gewöhnlich mit solchen Antigenen durchgeführt, für die mehr als 90% der Allergiker empfänglich sind.

Als weiteres Kriterium der Studie diente die Zahl der eosinophilen Granulocyten.

Bei 65 Kindern lag die Eo-Zahl über 4%; bei 34 Patienten wurde kein weißes Blutbild erstellt. Von den 65 Kindern mit Eosinophilie waren 49,2% (32) mit einer positiven Eigenanamnese belastet; während die 33 anderen Kinder andere Krankheiten (Sinusitis, Bronchitis etc.) aufwiesen.

Bei jedem zweiten Patienten mit positivem Hauttest war auch die Zahl der eosinophilen Granulocyten über 4% erhöht. D.h. aber, daß diese Kinder eine - wenn auch nicht immer erkannte - Allergie oder Heilungsphase haben. 60% von den Kindern, die zusätzlich einen positiven Hauttest zeigten, waren gleichzeitig familär belastet.

Nach diesen Ergebnissen kann nicht unbedingt allein von einer erhöhten Eo-Zahl auf die Diagnose Allergie geschlossen werden. Denn von den 81 klinisch als Allergiker erkannten Kindern, hatte nicht einamal die Hälfte (32) das sind 40%, eine erhöhte Eo-Zahl. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt Kjell-

mann. Er fand bei 25% seiner Patienten eine Eosinophilie. Nur 24% von diesen hatten eine bekannte atopische Erkrankung (24).

Die Bestimmung der Zahl der eosinophilen Granulocyten - speziell im Sekret - ist jedoch ein wichtiges zusätzliches Mittel neben der Hauttestung um die klinische Diagnose zubestätigen und zu sichern.(25).

Die saisonale Abhängigkeit des Immunglobulin E-Spiegels bleibt in dieser Arbeit unberücksichtigt. Die saisonalen Schwankungen spielen fast ausschließlich bei der Pollenallergie, d.h. also beim Heuschnupfen eine wichtige Rolle. Man muß berücksichtigen, daß speziell die Kinder im Gaißacher Krankenhaus, das sich auf dem Land befindet, stark der pollenangereicherten Luft ausgesetzt waren. 2/3 aller untersuchten Kinder waren in den späten Frühjahrs- und Sommermonaten, also in der Zeit mit der größten Pollendichte in der Luft, zur Kur und Genesung im Kinderkrankenhaus Gaißach.

Wie eine Untersuchung von Urbaneck zeigt, ist ein deutlich erhöhter Serum IgE-Spiegel während der Pollensaison gegenüber der präsaisonalen Zeit festzustellen (17). Allerdings ist die IgE-Konzentration auch schon vor der Pollensaison bei Pollenallergikern im Vergleich zu Nicht-Atopikern signifikant erhöht.

Aus diesem Grund verfälscht der saisonalbedingte IgE-Anstieg bei Pollenallergikern im Vergleich zu anderen Atopikern das Ergebnis nicht, denn die Pollenallergiker liegen demnach bereits vor der Saison mit ihren IgE-Werten beträchtlich über den Werten der gesunden Normalbevölkerung.

Wie aus der Abbildung 11 und aus den obigen Ergebnissen zu ersehen ist, haben nur 34 von 81 "Allergikern" (42%) ein IgE über der +2s-Grenze, außerdem haben nur 38 Kinder (40%) eine Eo-Zahl über der Norm von 4% und 43% der 81 Allergiker eine positive Familienanamnese (Abb. 6).

Im Gegensatz dazu haben von den restlichen Patienten (135), die als Nicht-Allergiker eingestuft worden waren, nahezu 41,5% ein IgE über der kritischen +2s-Grenze, 32,7% eineEosinophilie und 25% eine positive Familienanamnese. Das läßt vermuten, daß in diesem Patientenmaterial mit den Hauptsymptomen Bronchitis, Sinusitis und häufige Infekte der oberen Luftwege, ein überdurchschnittlich großer Anteil an versteckten Allergikern zu finden sein müßte. Es handelt sich dabei um Kinder die möglicherweise prädisponiert sind und sich sozusagen auf dem Weg zur Allergie befinden, denen aber die klinischen Symptome noch fehlen.

Wie aus Abb.11 und dem oben Gesagten zu ersehen ist, unterscheidet sich die Anzahl an Allergikern mit

IgE >+2s (42%) nur unwesentlich von der Anzahl der Nicht-Allergiker mit einer IgE-Erhöhung über +2s (41,5%). Die Zahlen der Patienten mit Eosinophilie unterscheiden sich bei Allergikern (40%) und Nicht-Allergikern (32,7%) stärker als bei der IgE-Erhöhung. Noch eindeutiger ist jedoch der Unterschied bei der Familienanamnese. 43% der Allergiker haben eine familiäre Belastung aufzuweisen; während nur 25% der Nicht-Allergiker Verwandte mit einer allergischen Diathese haben. Hieraus ist zu schließen, daß eine familiäre Belastung in höherem Maße eine Allergie erwarten läßt, als eine Eosinophilie. Am wenigsten läßt sich eine IgE-Erhöhung als alleiniger Parameter heranziehen um eine zu erwartende Atopie bei rezidivierenden Atemwegserkrankungen frühzeitig zu erkennen. Deshalb sollte eine IgE-Erhöhung kritisch beurteilt werden und nur im Zusammenspiel mit den anderen klinischen Werten (Familienanamnese, Hauttest und Eosinophilie) betrachtet werden.

Allerdings muß an dieser Stelle der Einwand gebracht werden, daß bei einer IgE-Erhöhung und gleichzeitiger Eosinophilie über 4%, ein parasitärer Befall ausgeschlossen werden muß. Denn verschiedene Autoren berichten von einer wesentlichen Erhöhung des IgE-Spiegels bei parasitären Erkrankungen. Bei

Askaridiasis (26), intestinaler Capillariasis (27, 28, 29), viszeraler Larva migrans durch Toxocara canis (28, 29), Ankylostomiasis (30), Infektion durch Necator americanus (30), Bilharziose (31, 32), Filariasis (33) und Leberechinokokkus (34, 35).

Diese Parasiten spielen jedoch im Rahmen der IgE-Erhöhung nur eine unbedeutende Rolle, da sie bis auf die Askaridiasis hierzulande selten sind. Doch sollte, bevor die Diagnose Allergie gestellt wird, ihre Beteiligung am hohen IgE-Spiegel durch eine entsprechende Untersuchung ausgeschlossen werden. Das gleiche gilt auch für Patienten, die eine neoplastische Erkrankung haben.
Auch bei ihnen können pathologisch erhöhte IgE-Werte im Serum vorkommen (36, 37).

Bezieht man die Familienanamnese in die Betrachtung noch mit ein, so kommt man zu dem Ergebnis, daß von den 56 Nicht-Allergikern, die ein erhöhtes IgE haben, 19,6% (11) eine familäre Belastung aufweisen. Deshalb könnte der Schluß gezogen werden, daß sich die Kinder mit erhöhtem IgE, mit positiver Familiengeschichte und Eosinophilie im Laufe der Jahre mit großer Wahrscheinlichkeit zu Allergikern entwickeln können.

Diese Vermutung wird von länger laufenden Untersuchungen verschiedener, namhafter Autoren erhärtet (38, 39).
Kjellmann: "Atopic diseases seem to begin with an asymptotic period of varying duration, during which reaginic antibodies may be detected in the serum or tissues" (15).

Hohe IgE-Spiegel sind also eine gute Voraussagemöglichkeit für eine nachfolgende atopische Erkrankung, wenn gleichzeitig auch noch die Familiengeschichte positiv ist. Denn es ist gut gesichert, daß es eine genetische Prädisposition für die Entwicklung einer Atopie gibt, wie Bellanti (40) berichtet. Es muß allerdings bemerkt werden, daß nicht die spezifische, allergische Krankheit vererbt wird, sondern die Fähigkeit sich gegen ein bestimmtes Allergen, mit dem man häufigen Kontakt hat, zu sensibilisieren. Außerdem darf eine genetisch fixierte Atopieprädisposition nicht mit einer genetisch determinierten Fähigkeit IgE zu bilden gleichgesetzt werden (41) .

Andererseits sind einige Autoren (42) der Ansicht, daß die quantitative Serum IgE-Analyse bei atopischen Erkrankungen, wie Asthma bronchiale dadurch eingeschränkt wird, daß eine normale Serum

IgE-Konzentration ein Asthma bronchiale nicht sicher ausschließt und daß trotz gesicherter, allergischer Diathese normale oder nur leicht erhöhte IgE-Werte gefunden werden.

Johansson und Bennich (14) haben festgestellt, daß normalerweise bei Infektionen der Atemwege die IgE-Konzentration nicht erhöht ist.

Wenn man von den Nicht-Allergikern die Kinder ausklammert, welche keine Eosinophilie zeigen und die keine positive Familienanamnese haben, bei denen lediglich das IgE erhöht ist, so bleiben von den 135 Kindern immerhin noch 33 übrig.

Während sich die Kinder mit IgE-Erhöhung und anderen positiven Werten noch als prädisponierte Patienten erklären ließen, so ist für die obigen 33 Kinder zunächst einmal kein erklärbarer Grund für ihr erhöhtes IgE zu erkennen. Da es sich bei diesen Kindern um Patienten mit gehäuften Atemwegserkrankungen handelt, ist die Behauptung von Johansson und Bennich (14), daß bei Infektionen der Atemwege das IgE normalerweise nicht erhöht ist, hier nicht zu bestätigen.

Es liegt jedoch die Vermutung nahe, daß auch Kinder, die normalerweise als gesund im Sinne der Allergie gelten, durch ein erhöhtes IgE ihre weitere Entwicklung vorausahnen lassen.

Tony Foucard (25) hat die Entwicklung von 81 Kindern über einen Zeitraum von 15 bis 40 Monate verfolgt. Er kam zu dem Ergebnis, daß eine hohe Serum-IgE-Konzentration ein sich entwickelndes Asthma bronchiale besser voraussagen kann, als eine Eosinophilie.

Auch Hamburger et al. (43)fanden, daß in einer ausgewählten Gruppe von 34 Kindern ein hoher IgE-Spiegel unter der Gruppe häufiger war, die eine atopische Krankheit entwickelt hat, als unter dem Rest der Gruppe.

Kjellmann (15) gibt in seiner Untersuchung an 207 nicht-atopischen Kindern an, daß sich bei 75% der Kinder zwischen 0 und 1 Jahr, die eine anfängliche IgE-Erhöhung über der +1s-Grenze hatten, eine atopische oder wahrscheinlich atopische Krankheit im Laufe von 18 Monaten entwickelt hat; aber nur bei 6,4% aus der gleichen Gruppe mit einem anfänglich normalem IgE-Wert. Auch bei der Gruppe zwischen 2 und 14 Jahren konnte festgestellt werden, daß ein hoher IgE-Spiegel von großer Voraussagekraft für eine sich entwickelnde atopische Krankheit ist.

Kjellmann glaubt also,daß bereits eine IgE-Erhöhung über +1s die Wahrscheinlichkeit für eine potentielle Atopie stark steigert. Das würde für die

vorliegende Untersuchung bedeuten, daß von 141 Kindern, die über der + 1s-Grenze liegen (einschließlich +2s) abzüglich der 50 Allergiker, 91 Kinder stärker gefährdet sind, eine Atopie im Laufe ihrer Kindheit zu entwickeln, als die Kinder die unterhalb der +1s-Grenze liegen. Durch diese Untersuchung ließ sich nachweisen, daß speziell im Altersbereich zwischen 0 und 18 Monaten, von 18 Kindern nur 3 ein erhöhtes IgE hatten; während 15 ein IgE unter 5 U/ml hatten und somit unterhalb der testspezifischen Meßbereichsgrenze lagen. Von diesen 15 Kindern waren 4 Allergiker, während bei den anderen 11 spastische Bronchitis sowie gehäufte Infekte der oberen Luftwege diagnostiziert wurden. Von den 3 Kindern mit einer IgE-Erhöhung war 1 Kind Atopiker. Die beiden anderen hatten spastische Bronchitis als Diagnose.

Dieser Befund steht im Widerspruch zu anderen Autoren (43), die diesen Altersbereich besonders damit in Zusammenhang bringen, daß sich hier bereits ein großer Teil der Atopiker entwickelt. Wenn sich in diesem Altersbereich nachweislich überdurchschnittlich viele Atopiker entwickeln, so müßten nach der Meinung der genannten Autoren auch überdurchschnittlich viele IgE-Erhöhungen in dieser Altersstufe vorkommen. Dies trifft jedoch in dieser Untersuchung nicht zu.

Da im höheren Altersbereich die Zahl der Atopiker pro Jahrgang steigt und es sich bei den Kindern von 0 bis 18 Monaten um eine normale, zufällige Gruppe handelt, kann man annehmen, daß sich auch aus diesen Kindern im Laufe ihrer Entwicklung noch mehr Atopiker herausbilden können. Man kann dabei annehmen, daß im Säuglings- und Kleinkindalter die Ernährung (Stillen oder nicht), der Kontakt mit anderen Kindern (Kinderkrippe, Kindergarten) und vielleicht auch ungünstige Wohnverhältnisse eine nicht unwesentliche Rolle spielen (20).

Ebenfalls kann man davon ausgehen, daß bei den 15 Kindern unter 1 1/2 Jahren, bei denen ein normaler IgE-Spiegel vorlag, 4 Atopiker sind. D.h. aber, daß die IgE-Bestimmung als alleiniges Hilfsmittel bei der Früherkennung einer Allergie bzw. der Entdeckung nicht manifester Allergiker nicht ausreichend ist. Um jedoch genauere Ergebnisse zu erhalten, müßte die Entwicklung der Kinder über einen längeren Zeitraum verfolgt werden und ihre IgE-Spiegel öfter bestimmt werden.

Da bei allen Kindern die Diagnosen Bronchitis, Sinusitis, rezidivierende Infekte der oberen Luftwege am häufigsten gestellt wurde, ist zu überlegen, ob nicht etwa die sog. Erkältungskrankheiten infolge einer Hyperergie durch Antigenüberschuß im Bereich

der Schleimhäute mit einem IgE-Anstieg einhergehen. Durch die ständige Reizlage der Atemwege, der verstärkten Stimulierung des lokalen und humorlaren Immunsystems sowie des Kininsystems könnte eine geringe atopische Konstitiution zur Allergie führen.

Es ist also zu fragen, ob diese Kinder aufgrund gehäufter Erkältungskrankheiten und ihrer zwangsläufig damit verbundenen hyperergischen Reaktionslage statistisch häufiger Allergien entwickeln, oder ob die gehäuften Bronchitiden, Sinusitiden und anderen sog. typischen Erkältungskrankheiten als Folge der Atopie gehäuft auftreten oder einer gemeinsamen Abwehrschwäche entspringen (T-Zell Defekt)? (44)

Da bei den Kleinkindern im Alter von 0-18 Monaten noch relativ wenige (3 von 18) ein erhöhtes IgE haben, spricht dies dafür, daß eine Hyperergie, eine allergische Manifestation bahnen kann, bzw., daß eine rezidivierende Erkrankung der oberen Luftwege mit nachfolgender IgE-Erhöhung, die Gefahr der Allergiemanfestierung nicht unwesentlich erhöht. Wäre es so, daß die umgekehrte Reihenfolge vorläge, also zuerst eine genetisch fixierte Eigenschaft IgE verstärkt zu bilden und dann rezidivierende Atemwegserkrankungen zu bekommen, so müßten wesentlich mehr

Kinder als 3 von 18 bereits ein erhöhtes IgE haben; denn dieser Anteil von 15% entspricht der statistischen Anzahl von Atopikern im Normalkollektiv.

Eine signifikante gleichzeitige Erhöhung von IgE und den anderen Immunglobulinen war nicht festzustellen (Abb.7).

Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu Urbaneck (17), der einen unspezifischen Anstieg von IgE paralell zu den Immunglobulinen IgA, IgG und IgM postuliert hat. Bei der vorliegenden Untersuchung ist jedoch kein eindeutiger Zusammenhang in dieser Richtung festzustellen. Bei 9 Kindern mit einem IgE über +2s ist entweder das IgA, das IgG oder das IgM unter den Normalbereich erniedrigt. Die häufige Kombination von IgA Erniedrigung und IgE Erhöhung war mangels IgA Erniedrigung bei diesen Kindern nicht zu bestätigen. Würde es sich um einen unspezifischen Anstieg der Immunglobulin E-Konzentration im Serum handeln, müßte bei wesentlich mehr Kindern ein diesbezüglicher Zusammenhang ersichtlich sein. Man kann also annehmen, die erhöhten IgE Werte in dieser Untersuchungsreihe sind unspezifischer Natur aufgrund einer immunologischen Stimulierung der Schleimhäute der Atemwege.

Mit dem Phadebas IgE-Test läßt sich diese Vermutung nicht beweisen. Das spezifische IgE kann je-

doch mit dem Phadebas Rast-Test festgestellt werden.

Tony Foucard ist der Meinung, daß sich das Suchen nach IgE-Antikörpern gegen gewöhnliche Allergene, wie Tierhaare, Pollen oder Hausstaub nur dann lohnen würde, wenn eine erhöhte IgE-Konzentration im Serum mit dem Phadebas IgE-Test zu finden ist (39).

Die Anwendung des spezifischen IgE-Tests (Rast) käme also erst dann in Frage, wenn bereits eine erhöhte, unspezifische IgE-Konzentration über einen längeren Zeitraum hin festgestellt worden wäre. Dieser, wie auch der Meinung anderer Autoren über den prognostischen Wert des IgE kann aufgrund der gemachten, vorliegenden Untersuchung, nur bedingt zugestimmt werden. Denn das Herausfinden von Atopikern aus dem Kollektiv von Kindern mit rezidivierenden Atemwegserkrankungen ist aufgrund der Gesamt-IgE Bestimmung im Einzelfall nicht möglich. Allerdings kann zur Diskussion gestellt werden, daß Kinder, bei denen eine Überempfindlichkeit der Schleimhäute, eine familiäre atopische Belastung und auch noch eine Eosinophilie vorliegt, in verstärktem Maße gefährdet sind, eine Atopie zu entwickeln (25,43). Es müßten deshalb bereits zu diesem Zeitpunkt prophylaktische Maßnahmen ergriffen werden, dies zu vermindern und diese Kinder einer speziellen

Betreuung zuzuführen.

Nach Tony Foucard und Kjellmann haben diese klinischen Werte IgE, Hauttest und Eosinophilie einen nicht zu unterschätzenden Aussagewert über die weitere Entwicklung des Patienten in Richtung auf eine Allergie bzw. Atopie, oder aber sie liefern die Bestätigung, daß eine Allergie sich bereits klinisch manifestiert hat (25, 15).

Bei einer zu erwartenden Allergie, die sich momentan erst durch ein erhöhtes IgE statistisch gesehen ankündigt, können verschiedene bewährte prophylaktische Maßnahmen ergriffen werden, die eine Manifestation der Atopie möglichst lange hinausschieben oder vielleicht sogar ganz verhindern (20). In erster Linie kommt dabei in Betracht, die entsprechenden Allergene zu eliminieren. Ein völliges Ausschalten derAllergene ist jedoch speziell bei Kindern häufig sehr schwierig, wenn nicht gar unmöglich, da wie z.B. bei Pollenallergie im Sommer die Kinder kaum vom Kontakt mit diesen Allergenen abgehalten werden können (45).

Der in letzter Zeit eingerichtete Pollenwarndienst, dürfte nach meinem Dafürhalten nur wenig dazu beitragen, die Gefahr der Atopiemanifestierung

speziell bei Kindern wesentlich zu mindern.

Eine Desensibilisierungskur scheint in Verbindung mit anderen therapeutischen Bestrebungen, wie Infektbekämpfung, psychologischer Betreuung, heilklimatischen Kuren und möglichst weitgehender Ausschaltung der Allergene, als sinnvoll und erstrebenswert (45).

Eine eingehende Aufklärung über die Risiken der Kinder, die ihre ersten Lebensjahre in Kinderkrippen verbringen müssen, scheint mir von besonderer Wichtigkeit zu sein. Häufung der Infekte in der Zeitheinheit (physische Belastung) sowie die milieubedingte psychische Belastung können sich unter Umständen gegenseitig bei der Entwicklung einer Allergie ergänzen oder verstärken. Die weitverbreitete Meinung, daß häufige Infekte, die gerade in Kinderkrippen durch den engen Kontakt vieler Kinder auftreten, die Immunabwehr aktivieren und fördern, ist aller Wahrscheinlichkeit nach eine pauschale Aussage und nicht richtig, wie diese Untersuchung zeigt. Die vielen Erkrankungen der oberen Luftwege, die sog. Erkältungskrankheiten, scheinen den Weg für die weit ernsteren Erkrankungen des allergischen Formenkreises zu bereiten, um evtl. eine Beeinträchtigung der normalen Lungenfunktion in späteren Jahren herbeizuführen (46). Hier ist an das überempfindliche Bronchialsystem gedacht und die obstruktive

Bronchitis oder das Asthmasyndrom, bei denen die Allergie nicht im Vordergrund steht, die aber sozialmedizinisch zu den wichtigsten Erkrankungen des mittleren und höheren Alters zählen.

E. Zusammenfassung

Unter 216 Kindern im Alter von 0 - 15 Jahren mit rezidivierenden Atemwegserkrankungen waren 2 1/2 mal mehr manifeste Allergiker (37,5%) als in einer Normalpopulation. Die relativen eosinophilen Zahlen unterscheiden sich bei Allergikern (40%) und Nicht-Allergikern (32,7%) nur gering, ebenso wie die Serum IgE-Konzentration bei Allergikern (42% IgE >+2s) und bei Nicht-Allergikern (41,5% IgE >+2s). Für diagnostische Zwecke kann deshalb sowohl die Serum IgE-Konzentration, als auch die Zahl der eosinophilen Granulocyten nicht als alleiniger Faktor für die Ermittlung von versteckten Allergikern herbeigezogen werden. Die Familienanamnese läßt bessere Differenzierungsmöglichkeiten erwarten; da 43% der Allergiker eine positive Familienanamnese aufweisen - im Gegensatz nur 25% der Nicht-Allergiker. Da bei 18 Kindern unter 18 Monaten mit rezidivierenden Infekten der oberen Luftwege nur 3 ein erhöhtes IgE über +2s hatten - davon ein Allergiker - ist anzunehmen, daß nicht etwa die angeborene Tendenz vermehrt IgE zu bilden den rezidivierenden Atemwegserkrankungen vorausgeht - (denn dann müßten wesentlich

mehr der Kleinkinder ein erhöhtes IgE haben) - sondern, daß die rezidivierenden Erkrankungen der Atemwege eine IgE Vermehrung stimulieren und es danach erst zu einer verstärkten Gefahr der Allergiemanifestierung kommt.

Eine gemeinsame unspezifische Vermehrung bzw. Verminderung der Immunglobuline IgE mit IgA bzw. IgG und IgM war nicht festzustellen, weshalb auf die Bestimmung von IgA, G und M bei rezidivierenden, nicht eitrigen Atemwegserkrankungen, verzichtet werden kann.

Weitere prospektive Studien sind notwendig, um das Schicksal von Kindern mit IgE-Erhöhung ohne manifeste Allergie aber mit rezidivierenden Atemwegserkrankungen von denen mit normalem IgE abzugrenzen. Gegenwärtig ist es,entgegen anderslautender Literaturangaben aus dem skandinavischen Raum,nicht möglich die Bestimmung des Gesamt-IgE als Suchtest für versteckte Allergiker bei rezidivierenden Atemwegserkrankungen im Kindesalter zu verwenden.

Literatur

1. Ishizaka, K., Ishizaka, T. & Hornbrook, M.M.: Physio-chemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. I. Immunol. 97 (1966) 75.

2. Ishizaka, K., Ishizaka, T.: Identification of IE antibodies as a carrier of reaginic activity. J. Immunol. 99 (1967) 1187.

3. Johansson, S.G.O., Bennich, H.: Studies on a new class of human immunglobulins. I. Immunological properties. In J. Killander (ed): Nobel Symposium 3. Almquist u. Wiksell, Stockholm (1967) 193.

4. Johansson, S.G.O, Bennich, H. & Wide, L.: A new class of human immunglobulin in human serum. Immunology 14 (1968) 265.

5. Bennich, H., Ishizaka, K., Johansson, S.G.O., Rowe, D.S. Stanworth, D.R. & Terry, W.D.: Immunglobulin E, a new class of human immunglobulin. Bull. Wld. Hlth. Org. 38 (1968) 151.

6. Gell, P.G.H. & Coombs, R.R.A: Clinical aspects of immunology. 2nd. Ed. Philadelphia: F.A. Davis Company (1968) 163.

7. Coca, A.F. & Cocke, R.A.: On the classification of the phenomena of hypersensitivness. J. Immun. 8 (1923) 163-182.

8. Berg, T. & Johansson, S.G.O.: IgE concentration in children with atopic diseases. A. clinical study. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 36 (1969) 219.

9. Johansson, S.G., Bennich, H.H. & Berg, T.: The clinical significance of IgE. In B. Amos (ed): Progress in clinical immunology. Acad.Press, New York (1972) 152.

10. Stiehm, M.D., E. Richard, Fulginiti, M.D., A. Vincent: Immunologic disorders in infants and children. W.B. Saunders Company Philadelphia, London, Toronto, (1973) 335; 342; 352; 357.

11. Johansson, S.G.O.; Raised levels of a new immunglobulin class (IgND) in asthma. Lancet 2 (1967) 951.

12. Berg, T. & Johansson, S.G.O.; IgE concentrations in children with atopic diseases. Int. Arch. Allergy 36 (1969) 219.

13. Junlin, L., Johansson, S.G.O., Bennich, H., Ögman, C. & Thyresson, N.:Immunglobulin E in dermatoses. Arch. Derm.100 (1969) 12.

14. Bennich, H. & Johansson, S.G.O.: Structure and function of human immunglobulin E.Adv. Immunol. 13 (1971) 1.

15. Kjellman, N.I.M.: Predictive value of high IgE levels in children. Acta paediatr. Scand. 65 (1976) 465-471.

16. Phadebas IgE Test, Pharmacia Diagnostics Uppsala-Sweden: Arbeitsanltg. 93-986-2-1147-05.

17. Urbanek, R.: Papier-Radio-Immuno-Sorbent-Test (PRIST) - IgE-Spiegel bei nicht allergischen und allergischen Kindern. Mschr. Kinderheilk. 125 (1977) 343-345.

18. Kjellman, N.I.M., Johansson, S.G.O, & Roth, A.: Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). Clinical Allergy 6 (1976) 51-59.

19. Tri-Partigen ^{R} Immundiffusionsplatten für die quantitative Bestimmung der Immunglobuline IgE, IgA und IgM. Gebrauchsanleitung Behring Institut (1976).

20. Soothill, Y.F.: Immunmangelkrankheiten im Kindesalter. Die Gelben Hefte 17 (1977) 127-132.

21. Edfords-Lubs, M.-L.: Allergy in 7000 twin pairs. Acta Allergol. 26 (1971) 249.

22. Orgel, A.: Genetic and developmental aspects of IgE. Pediatric Clinics of North America 22 (1975) 17.

23. Koivikko, A.: Childhood asthma in Finland. A Survey of 559 patients. Acta Allergologica 29 (1974) 30.

24. Kjellman, N.I.M., Synnerstad, B., Hansson, L.O.: Atopic allergy and immunglobulins in children with adenoids and recurrent otitis media. Acta paediatr. Scand. 65 (1976) 593-600.

25. Foucard, T.: A follow-up study of children with asthmoid bronchitis. II. Serum IgE and eosinophil counts in realtion to clinical course. Acta paediatr. Scand. 63 (1974) 129-139.

26. Johansson, S.G.O., Hellbin, T. & Valquist, B.: Immunoglobulin levels in ethiopian preschool children with special reference to high concentration of immunglobulin (IgND). Lancet 1 (1968) 1118.

27. Rosenberg, E.B., Whalen, G.E., Bensich, H.& Johansson, S.G.O.: Increased circulating IgE in a new parasitic disease - human intestinal capillariasis. New Eng. J. Med. 283 (1970) 1148.

28. Heiner, D.C., & Rose, B.: Elevated levels of gamma E (IgE) in conditions other than classical allergy. J. Allergy 45 (1970) 30.

29. Hogarth-Scott, R.S., Johansson, S.G.O. & Bennich, H.: Antibodies to Toxocara in the sera of visceral larva migrans patients; the significance of raised levels of IgE. Clin. exp. Immunol. 5 (1967) 619.

30. Fishkin, B.G., Orloff, N., Scaduto, L.E., Borucki, D.T. & Spiegelberg H.L.: IgE multiple myeloma: a report of the third case. Blood 39 (1872) 361.

31. Ball, P.A.J., Voller, A & Taffs, L.F.: Hypersensitivity to some Nematode antigens. Brit. Med. J. 1 (1971) 210.

32. Bennich, H. & Johansson, S.G.O.: Immunglobulin E and immediate hypersensitivity. Vox Sang. (Basel) 19 (1970) 1.

33. Spitz, E., Gelfaud, E.W., Sheffer, A.L. & Austen, K.F.: Serum IgE in clinical immunology and allergy. J. Allergy clin. Immunol. 49 (1972) 337.

34. Huldt, G., Johansson, S.G.O., & Lantto, S.; Echinococcosis in Northern Scandinavia. Arch. Environ. Health. 26 (1973) 36.

35. Rosenberg, E.B., Polmar, S.H. & Wahlen, G.E.: Increased circulating IgE in trichinosis. Ann. Intern. Med. 75 (1971) 575.

36. Johansson, S.G.O. & Bennich, H.: Immunological studies of an atypical (myeloma) immunglobulin. Immunology 13 (1967) 381.

37. Ogawa, M., Kochwa, S., Smith, C., Ishizaka, K. & Mcintyre, O.R.: Clinical aspects of IgE myeloma. New Engl. J. Med. 281 (1969) 1217.

38. Chambers, V.V., Alto P. & Glaser, J.: The incidence of subsequent ragweed pollinosis in symptom-free persons having positive reactions to ragweed pollenextract. J. Allergy 29 (1958) 249.

39. Foucard, T.: A follow up study of children with asthmoid bronchitis. I. Skin test reactions and IgE antibodies to common allergens. Acta paediatr. Scand. 62 (1973) 633.

40. Bellanti, J.A.: Immunology. W.B. Saunders Company, Philadelphia - London - Toronto, (1971) 363.

41. Gerard, J.W. et al.: Serum IgE levels in Parents and Children. J. Ped. 85 (1974) 660.

42. Morr, H., Tachezy, H., Wichert, v., P.: Allergen-spezifisches IgE und Asthma bronchiale. Pneumonologie 152 (1975) 57-64.

43. Hamburger, R.N., Lenoir, M., Groshong, T.E., Miller, J.R., Wallace, W. & Orgel, H.A.: Development of IgE and allergy during the first year of life: Preliminary data. J. Allergy Clin. Immunol. 53 (1974) 94.

44. Minor, T.E., Baker, J.W., Dick, E.C., Demeo, A.N. Quelett, J.J. Cohen, M. u. Reed, C.E.: Greater frequency of viral respiratory infektions in asthmatic children as compared with their nonasthmatic siblings J.Ped. 85 (1974) 472.

45. Erdmann, G., Kern, R., Berzel, H.G.: Desensibili - sierung bei allergischen Krankheiten im Kindesalter. Deutsch. Ärztebl. 26 (1974) 1876-1900.

46. Lynn, M., Taussing: Clinical and physiologic Evidence for the Persistence of Pulmonary Abnormalities after Respiratory Illness in Infancy and Childhood. Pediat. Res. 11 (1977) 216-218.

47. Nelson, E., Waldo: Nelson Textbook of Pediatric. W.B. Saunders Company. Philadelphia. London. Toronto (1979) 583.

Herrn Dr. med. von Pilar danke ich besonders herzlich für die Überlassung des Themas und die wertvolle Unterstützung und Förderung, die er mir bei der Durchführung meiner Arbeit hat zukommen lassen.

Ich danke auch Herrn Prof. Dr. H. Spiess als den Direktor der pädiatrischen Poliklinik München für die Überlassung des Arbeitsplatzes in seiner Klinik.

Herrn Prof. Dr. Schmid dem Direktor des Kindersanatoriums in Gaißach danke ich ebenfalls für die freundliche Unterstützung meiner Arbeit.

LEBENSLAUF

Name:	Hermann Josef Karpfinger
Geboren am:	25. April 1953 in Prinkofen
Eltern:	Hermann Karpfinger, Bankangestellter Franziska Karpfinger
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Schulbildung:	Volksschule in Ergoldsbach 1959 - 1960 in Prinkofen 1960 - 1963 Math. naturwissenschaftl. Gymnasium (Hans-Leinberger-Gymnasium) in Landshut 1963 - 1972
Wehrdienst:	Juli 1972 - September 1973
Studiengang:	Studium der Zahnmedizin an der Ludw. Max. Univesität in München 1973 - 1979
Prüfungen:	Abitur Juni 1972 Zahnärztliche Vorprüfung am 12. April 1976 Zahnärztliche Prüfung am 11. Juli 1979